

**SUBSTITUIERTE PHENYLACETONITRILE ZUR VERWENDUNG  
ALS RESISTENZBRECHER****[71] Applicant:** KNOLL AG**[72] Inventors:** Koenig, Horst,  
Prof. Dr.**[21] Application No.:** NA**[22] Filed:** 19880909**[43] Published:** 19900322**[30] Priority:** DE DE3830697A 19880909**[No drawing]****Go to Fulltext****[57] Abstract:**

The use of substituted phenylacetonitriles for use for breaking antibiotic resistance is described.

**[52] US Class:****[51] Int'l Class:** A61K0031275**[52] ECLA:** A61K0031275

⑉ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3830697 A1**

⑥ Int. Cl. 5:  
**A61K 31/275**  
// C07C 121/66

⑳ Aktenzeichen: P 38 30 697.2  
㉔ Anmeldetag: 9. 9. 88  
㉕ Offenlegungstag: 22. 3. 90

**DE 3830697 A1**

㉑ Anmelder:  
Knoll AG, 6700 Ludwigshafen, DE

㉒ Erfinder:  
König, Horst, Prof. Dr., 6700 Ludwigshafen, DE

⑤④ **Substituierte Phenylacetonitrile zur Verwendung als Resistenzbrecher**

Es wird die Verwendung von substituierten Phenylacetonitrilen zur Brechung der Resistenz von Antibiotika beschrieben.

**DE 3830697 A1**

## Beschreibung

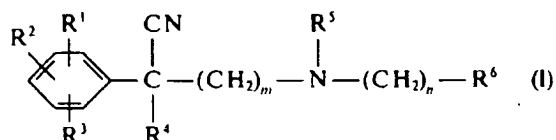
Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten Phenylacetonitrilen zur Brechung von Resistenzen gegen Antibiotika.

Resistenzbildung gegen Chemotherapie, vor allem auch, Mehrfachresistenz, erweist sich immer wieder als ein großes medizinisches Problem. Bewährte Arzneimittel können dadurch völlig nutzlos werden, und oft steht keine befriedigende Alternative zur Verfügung. Die Wege der Resistenzbildung sind noch weitgehend ungeklärt.

Die Beobachtung, daß Verapamil Resistenz in Krebszellen (JP-US 83 624/1983) und Plasmodien (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 83, 7310 (1987), Science, 235, 899 (1987)) zu brechen vermag, hat daher in der Onkologie rasch zu klinischen Anwendungen geführt. Hierbei erwies sich die bekannte cardiovaskuläre Wirksamkeit des Verapamils als ein die praktische Anwendbarkeit behindernder Nebeneffekt. Die erforderlichen hohen Dosen setzen die Anwendung unter besonderen klinischen Kautelen (Intensivstation) voraus bzw. verhindern sie überhaupt.

Es wurde nun gefunden, daß sich bestimmte substituierte Phenylacetonitrile gut zur Resistenzbrechung von Antibiotika verwenden lassen.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von racemischen und optisch aktiven substituierten Phenylacetonitrilen der Formel I



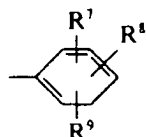
worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> Wasserstoffatome, Halogenatome, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, Trifluormethylgruppe oder zwei benachbarte Substituenten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> zusammen die Reste –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>– oder –CH=CH–CH=CH– bedeuten,

R<sup>4</sup> eine gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Cycloalkylgruppe mit bis zu 15 C-Atomen oder eine Phenylgruppe darstellt,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylgruppe ist, m und n jeweils die Zahlen 2, 3 oder 4 bedeuten und

R<sup>6</sup> einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit bis zu 13 C-Atomen, einen Cyclohexylrest oder die Gruppe



bedeutet, worin R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Halogenatome, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, Trifluormethylgruppen oder zwei benachbarte Substituenten R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> oder R<sup>9</sup> zusammen die Reste –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>– oder –CH=CH–CH=CH– bedeuten sowie deren Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Brechung von Resistenzen gegen Antibiotika.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Brechung von Resistenzen von allen Arten von Antibiotika, wie β-Lactam-Antibiotika – z. B. Penicilline und Cephalosporine-, Tetracycline, Aminoglykoside, Chloramphenicol, Thiamphenicol, Lincomycine und Makrolid-Antibiotika, Polypeptid-Antibiotika, Chinolone, Nitroimidazole und Virustatika. Insbesondere sind Tetrazykline zu nennen wie Tetrazyklin, Chlortetrazyklin, Demeclozyklin, Doxyzyklin, Methazyklin, Minozyklin, Oxytetrazyklin und Rolitetrazyklin.

Der Ausdruck "Antibiotika" wie er hier verwendet wird, schließt Malariamittel nicht ein.

Unter den Verbindungen der Formel I sind zur Brechung von Resistenzen gegen Antibiotika folgende bevorzugt:

Noremopamil (= 2-Isopropyl-5-phenethylamino-2-phenylvaleronitril) (A), (+)-Devapamil (+)-5-(N-Methyl-N-3-methoxyphenylethyl)amino-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril (B), Emopamil (= 2-Isopropyl-5-(methylphenethylamino-2-phenyl-valeronitril) (C) und seine Antipoden ((+): D, (–): E), (+)-Gallopamil (F) und 5-[N-Methyl-N-(2-cyclohexylethyl)]amino-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril (G) und sein (+)-Antipode.

Die oben genannten Substanzen können gewünschtenfalls in Form ihrer Salze mit physiologischen Säuren bzw. Basen vorliegen. Als physiologisch verträgliche Säuren kommen vorzugsweise in Betracht: Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Malonsäure, Salicylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Amidosulfonsäure, Benzoesäure, Weinsäure.

Als physiologisch verträgliche Basen eignen sich insbesondere Ammoniak, Alkalimetallhydroxide – insbesondere des Natriums, Kaliums und Lithiums-, Erdalkalimetallhydroxide – besonders des Calciums und Magne-

siums-, sowie organische Basen wie niedere Alkylamine — z. B. Methylamin oder Ethylamin-, Cyclohexylamin, substituierte niedere Alkylamine — z. B. Diethanolamin, Triethanolamin, Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan-, Piperidin oder Morpholin.

Die Verbindungen der Formel I können zusammen mit oder getrennt von den Wirkstoffen verabfolgt werden. Bevorzugt ist jedoch die gleichzeitige Applikation. Die Produkte werden in der Regel oral oder parenteral (z. B. i. v., i. p.) gegeben. 5

Das Verhältnis von Verbindung I zu Wirkstoff hängt von der zu behandelnden Krankheit, dem Krankheitszustand des Patienten und dem verwendeten Wirkstoff ab. In der Regel beträgt das Verhältnis etwa 1 : 10 bis 10 : 1. Dabei werden die Verbindungen I in der Regel in einer Menge von 50 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe und 5 bis 100 mg bei intravenöser bzw. 10 bis 200 mg intraperitoneale Gabe pro Patient und Tag angewendet. Die Wirkstoffe werden in der Menge appliziert, die auch für die alleinige Gabe dieser Substanzen vorgesehen ist und die z. B. aus der "Rote Liste 1988" bzw. den darin erwähnten wissenschaftlichen Prospekten entnommen werden kann. 10

Die Substanzen können in Form von Tabletten, Kapseln und Dragees zur oralen Applikation oder als Injektionslösung zur parenteralen (i. v., i. p., i. m.) Applikation vorliegen. Lösungen können auch infundiert werden. Die Herstellung der Applikationsformen geschieht in bekannter Weise nach üblichen Methoden. 15

Die resistenzbrechenden Eigenschaften der beanspruchten Verbindungen gegenüber bakteriellen Erregern lassen sich wie folgt zeigen:

In einem standardisierten Nährmedium wird ein gegen Tetracyclin resistenter Stamm von E-Coli mit Tetracyclin und mit einer Kombination von Tetracyclin und Testverbindung behandelt. Die Zahl der Keime wird dabei während der experimentellen Wachstumsphase bestimmt. Während Tetracyclin alleine oder die Testverbindungen alleine keine Reduktion der Vermehrungsgeschwindigkeit herbeiführen, gelingt dies mit der Kombination beider Stoffe. 20

Ein anderes Maß für den Synergismus gegenüber resistenten E. Coli Bakterien ist in den minimalen Hemmkonzentrationen zu sehen: 25

Tabelle XX

(Minimale Hemmkonzentration in  $\mu\text{mol/ltr.}$ )

Prüfsubstanz	Tetracyclin	
—	—	128
Verapamil	512	90
G	90	64
(—)-Verapamil	128	90
A	90	32
Norverapamil	256	90
(+)-Norverapamil	256	90
B	128	90
G	90	32
Verapamil	256	64
E	64	64
D	90	90
F	256	90

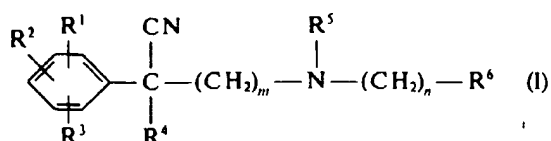
## Herstellungsbeispiele

Es werden Kapseln mit folgenden Wirkstoffen hergestellt:

- A. 300 mg Tetrazyklin-Hydrochlorid  
200 mg (+)-Gallopamil (F)
- B. 250 mg Tetrazyklin-Hydrochlorid  
100 mg G
- C. 100 mg Doxyzyklin  
10 mg (+)-Devapamil

## Patentanspruch

Verwendung von racemischen und optisch aktiven substituierten Phenylacetonitrilen der Formel I



worin

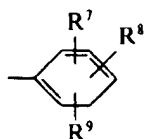
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Halogenatome, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, Trifluormethylgruppe oder zwei benachbarte Substituenten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> zusammen die Reste –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>– oder –CH=CH–CH=CH– bedeuten,

R<sup>4</sup> eine gesättigte oder ungesättigte Alkyl- oder Cycloalkylgruppe mit bis zu 15 C-Atomen oder eine Phenylgruppe darstellt,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylgruppe ist,

m und n jeweils die Zahlen 2, 3 oder 4 bedeuten und

R<sup>6</sup> einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest mit bis zu 13 C-Atomen, einen Cyclohexylrest oder die Gruppe



bedeutet, worin R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Halogenatome, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkylgruppen, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen, Trifluormethylgruppen oder zwei benachbarte Substituenten R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> oder R<sup>9</sup> zusammen die Reste –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>– oder –CH=CH–CH=CH– bedeuten, sowie von deren Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung von Arzneimitteln zur Brechung von Resistenzen gegen Antibiotika.